






NOVEL ALPHA-GLUCOSIDASE SUPPRESSANT

Patent number: JP2025498
Publication date: 1990-01-26
Inventor: JIINNBERUNARUDO DEYUSEBU; SHIYARURU
DANJIN
Applicant: MERRELL DOW PHARMA
Classification:
- **international:** A61K31/70; C07H15/26; C07H19/04
- **european:**
Application number: JP19890139401 19890602
Priority number(s): EP19880401340 19880602

Also published as:

 EP0344383 (A1)
 US5157116 (A1)
 FI892682 (A)
 AR247890 (A1)
 PT90713 (B)

more >>

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP2025498

Abstract of corresponding document: **EP0344383**

This invention relates to novel N-derivatives of 1-deoxy-nojirimycin, to the processes for their preparation and to their end-use applications, particularly as to their use in the treatment of diabetes.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

⑫ 公開特許公報(A) 平2-25498

⑤ Int. Cl.⁵C 07 H 19/04
A 61 K 31/70

C 07 H 15/26

識別記号

ADP
ADY

庁内整理番号

7417-4C

7417-4C

⑬ 公開 平成2年(1990)1月26日

審査請求 未請求 請求項の数 22 (全 25 頁)

⑭ 発明の名称 新規な α -グルコシダーゼ抑制剤

⑯ 特 願 平1-139401

⑰ 出 願 平1(1989)6月2日

優先権主張 ⑱ 1988年6月2日 ⑲ 欧州特許機構(E P) ⑳ 88401340.0

⑳ 発 明 者 ジーン・ベルナルド フランス国 ヌー・ブリツシャ 68600 サンドホフ ル
デュセブ ド アルプス 29

㉑ 発 明 者 シヤルル ダンジン フランス国 ストラスブルグ 67000 ル ゲイラー 18

㉒ 出 願 人 メレルダウファーマス アメリカ合衆国 45215 オハイオ州 シンシナチ イー
ーティカルズ インコ スト ガルブレイスロード 2110
ーボレーテッド

㉓ 代 理 人 弁理士 佐々井 弥太郎 外1名

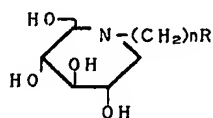
明 細 書

1. 発明の名称

新規な α -グルコシダーゼ抑制剤

2. 特許請求の範囲

1. 式



[式中 n はゼロ、1又は2であり、 R は1-3個のヘキソース又はペントース単位を含有するグリコシル基又はエーテル化又はアシル化されたグリコシル基であり、該グリコシル基は任意付加的に末端ヘキソース又はペントース部分のアノマー炭素原子上に位置するヒドロキシル部分のエーテル又はエステル誘導体をもっていることもあり得る]の1-デオキシノジリマイシン誘導体及び製薬上受け入れられるその酸付加塩。

2. R がグルコシル、ガラクトシル、フコシル、フルクトシル、マンノシル、リボシル、アラビノシル、キシロシル、アロシル、アルトロシル、クロシル、インドシル、タロシル、リキソシル、イソマルトシル、トレハロシル、 β -セロビオシル、マルトシル、マルトトリオシル、又はセロトリオシル基である、特許請求の範囲第1項の化合物。

3. R が6-グルコシル、4-グルコシル、1-フルクトシル、8-フルクトシル、6-マルトシル、4-マルトシル、6-イソマルトシル、又は4-イソマルトシルである、特許請求の範囲第1項の化合物。

4. 化合物が1,5-ジデオキシ-1,5-[(6-デオキシ-1-0-メチル-6- α -D-グルコピラノシル)イミノ]-D-グルシトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

5. 化合物が1,5-ジデオキシ-1,5-[(6,7-ジデオキシ-1-0-メチル-7- α -D-グルコヘプトピラノシル)イミノ]-D-グルシトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

6. 化合物が1,5-ジデオキシ-1,5-[(1-デオキ

シ-2-O-メチル- α -D-フルクトフラノシル)イミノ]-D-グルシトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

7. 化合物が1,5-ジデオキシ-1,5-[(4-デオキシ-1-O-メチル-4- α -D-グルコピラノシル)イミノ]-D-グルシトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

8. 化合物が1,5-ジデオキシ-N-[6-デオキシ-1-(1-O-メチル-6-O- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

9. 化合物が1,5-ジデオキシ-N-[6,7-ジデオキシ-1-(1-O-メチル-6-O- α -D-グルコピラノシル)-7- α -D-グルコヘプトピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

10. 化合物が1,5-ジデオキシ-1,5-[(4-デオキシ-1-O-メチル-4- α -D-グルコピラノシル)メチルイミノ]-D-グルシトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

- 3 -

グルシトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

16. 化合物が1,5-ジデオキシ-1,5-(6-デオキシ-6-O-グルコピラノシル)イミノ-D-グルシトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

17. 特許請求の範囲第1項の化合物の有効量を投与することを含めてなる、 α -グルコシダーゼ酵素を抑制する方法。

18. 糖尿病にかかった患者に投与すべく、特許請求の範囲第1項の化合物の治療有効量を含む、糖尿病の処置剤。

19. 酵素的にグルコースに転化できる食物の摂取に続いて投与されるべく、全身的に吸収可能なグルコースの量を低下させるのに十分な量の特許請求の範囲第1項の化合物を含む、肥満制御剤。

20. 薬学担体と混和した特許請求の範囲第1項の化合物を含めてなる、糖尿病又は肥満の処置用に適した薬学組成物。

21. 式

- 5 -

11. 化合物が1,5-ジデオキシ-N-[4-デオキシ-1-(1-O-メチル-4-O- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

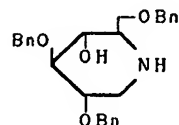
12. 化合物が1,5-ジデオキシ-1,5-{[2-(1-O-メチル-1- α -D-アラビノフラノシル)エチル]イミノ}-D-グルシトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

13. 化合物が1,5-ジデオキシ-N-[4-デオキシ-1-(1-O-メチル-6-O- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

14. 化合物が1,5-ジデオキシ-N-{[4-デオキシ-(1-O-メチル-4-O- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル]メチル}-1,5-イミノ-D-グルシトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

15. 化合物が1,5-ジデオキシ-N-{[4-デオキシ-(1-O-メチル-6-O- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル]メチル}-1,5-イミノ-D-

- 4 -



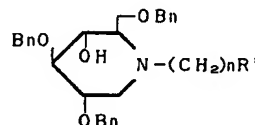
II

の化合物を式



[式中Xはハライド又はトリフレートであり、nはゼロ、1又は2であり、R'は任意付加的に末端ヘキソース又はペントース部分のアノマー炭素原子にアシル又はエーテル基をもつこともあり得るヒドロキシ保護グリコシル部分である。]の化合物と反応させて、

標準的脱保護手法によって脱保護される式

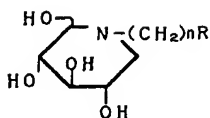


IV

[式中R'とnは上に定義されたとおり]の化合物を

- 6 -

生ずることからなる、式



〔式中nは上に定義されたとおりであり、Rは1-3個のヘキソース又はペントース単位を含有するグリコシル基又はエーテル化又はアシル化されたグリコシル基であり、該グリコシル基は任意付加的に末端ヘキソース又はペントース部分のアノマー炭素原子上に位置するヒドロキシル部分のエーテル又はエステル誘導体をもっていることもあり得る〕の化合物又は薬学的に受け入れられるその酸付加塩の製法。

22. 糖尿病や肥満の処置用医薬品の製造における、特許請求の範囲第1項で定義された化合物類の使用。

- 7 -

学的に受け入れられるその酸付加塩類に関する。式中、nはゼロ、1又は2であり、Rはグリコシル部分である。式IのRで表わされるグリコシル部分は、1-3個のヘキソース又はペントース単位を含有する基であって、任意付加的に末端ヘキソース又はペントース部分のアノマー炭素原子上にエーテル又はアシル基をもっていることもあり得る。

〔課題を解決する手段〕

酸付加塩類は、無機酸類、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等；有機カルボン酸類、例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、及びジヒドロキシマレイン酸、安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、マンデリン酸等；及び有機スルホン酸類、例えばメタンスルホン酸とp-トルエンスルホン酸で形成される塩類である。

概して、単糖、二糖又は三糖部分(すなわち、“R”で定義されるグリコシル部分)は、ペント-

- 9 -

3. 発明の詳細な説明

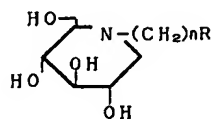
〔産業上の利用分野〕

本発明は、1-デオキシノジリマイシンの新規なN-誘導体類、その製法、及び最終用途への応用、特に糖尿病の処置への使用に関する。

〔発明が解決しようとする課題〕

更に詳しくは、本発明は1-デオキシ-ノジリマイシンの新規なN-グリコシル誘導体類、その化学的製法、その α -グルコシダーゼ抑制剤性状、及び糖尿病、肥満、及びレトロウイルス、特に後天的免疫不全症候群(エイズ)の原因となるHIVウイルスに関連した疾病への最終用途応用に関する。

なお詳しくは、本発明は式



I

の新規な1-デオキシノジリマイシン誘導体類と薬

- 8 -

ス又はヘキソース環の環外又は環炭素原子を通して、直接に又は $(CH_2)_n$ アルキレン架橋を経て、1-デオキシノジリマイシン部分の窒素原子に結合され、それによって個々のグリコシル部分に種々の位置異性体を形成する。また、類似の、又は類似でないペントースやヘキソース部分もグリコシド酸素架橋を通して互いに結合され、その場合、橋かけ酸素原子はグリコシル基が構成されるペントースやヘキソース部分の環外及び/又は環内炭素原子に結合され、ここでも位置異性体がすべて本発明の範囲内にあるものとして考えられる。

式IのR指定によって意図されるグリコシル基の例は、6-又は4-グリコシル、6-又は4-ガラクトシル、4-フコシル、1-、2-又は6-フルクトシル、6-又は4-マンノシル、4-リボシル、4-アラビノシル、4-キシロシル、6-又は4-アロシル、6-又は4-アルトロシル、6-又は4-グロシル、6-又は4-イドシル、6-又は4-タロシル、及び4-リキソシルのような単糖類；4-又は6-イソマルトシル、4-又は6-トレハロシル、 β -4-又は6-セロビオシル、マルトシル

- 10 -

のような二糖類；及びマルトトリオシルとセロトリオシルのような三糖類である。好ましいグリコシル基は6-又は4-グルコシル、1-又は6-フルクトシル、6-又は4-マルトシル、及び6-又は4-イソマルトシルである。エーテル誘導体類は、アノマー炭素原子に結合されたヒドロキシル基がエーテル化された誘導体類であり、C₁₋₆-アルキル誘導体類、好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、n-ブチル、イソブチル、イソプロピル等、及びフェニル及びベンジルのような芳香族誘導体類を包含する。遊離ヒドロキシ基とC₁₋₆-アルカン酸類又は安息香酸類との反応によってアノマー炭素原子に形成されるアシル誘導体類も、このようなアシル化部分がグリコシル基から容易に除去されるとしても含まれることが意図されている。好ましいアシル基は酢酸や安息香酸で形成されるものであるが、プロピオン酸、n-酪酸、イソ酪酸、n-吉草酸、ヘキサノ酸及びフェニル酢酸のような酸類から形成されるアシル基も含

- 11 -

触媒を使用する接触水素添加のような標準手法により、又はシクロヘキサンとメタノールを使用するトランスファー水素添加によって、容易に行なわれる。ヒドロキシ保護基としてエステルを（部分的又は全体的に）使用する場合は、初めにエステルを加水分解するために、メタノール中のアルカリアルコキシド、例えばナトリウムメトキシドでの処理によってエステル基を除去し、次に上の水素添加手順を用いて、ベンジルエーテル類を脱保護するのが好ましい。

グリコシルハライドを1-デオキシ-ノジリマイシンと結合させる場合には、適当にヒドロキシ保護された反応体を乾燥ジメチルホルムアミド(DMF)又は他の同等な機能の溶媒中で約60-90℃に約12ないし36時間加熱して行なわれ、この加熱はアミンに対して過剰量の弱塩基(K₂CO₃)又は分子ふるいを使用し、好ましくは過剰モル量(3倍まで)のハライド使用して行なわれる。

以上の反応は、次の反応経路A及びBによって例示されている。

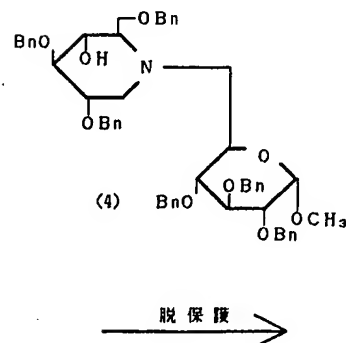
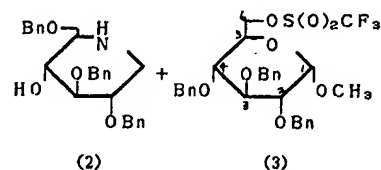
- 13 -

まれることが意図されている。

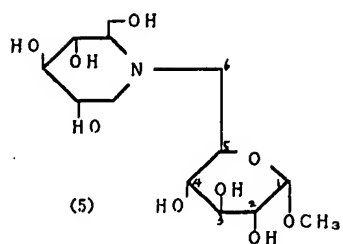
本発明化合物類は、この技術で類似的に知られた方法によってつくられる。適当にヒドロキシ保護された1-デオキシ-ノジリマイシン(2)を適当にヒドロキシ保護された活性化グリコシル部分と縮合させるのが好ましく、これにはトリフレート又はハライドを使用するのが好ましく、ヨウ化物が好ましいが臭化物と塩化物を包含し、かつメシレート又はトシレート又は当業者が認めるその他の同等な作用をもった部分を包含する。1-デオキシ-ノジリマイシンをトリフレートとカップリングさせる場合、同等なモル量の反応体の混合物をアルコールや水を含まない溶媒、好ましくはクロロホルムのような塩素化溶媒中で、不活性雰囲気下、好ましくは窒素又はアルゴン下に約1~3日間、反応終了まで還流させることによって反応が行なわれる。反応生成物の単離及び精製についての標準手順に従って保護基を除去すると、所望の生成物が得られる。脱ベンジル化は、適当な溶媒、例えばエタノール中で、炭素上のパラジウムのような

- 12 -

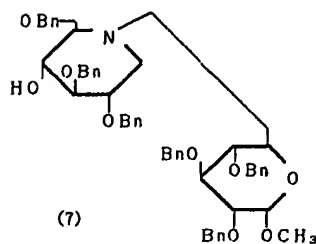
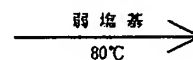
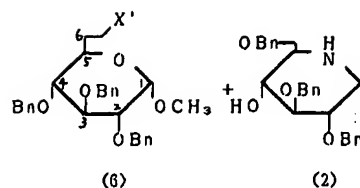
反応経路 A



- 14 -

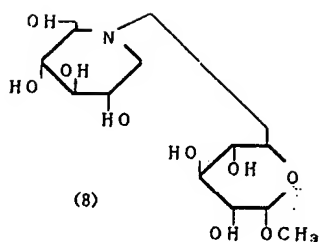


反応経路 B



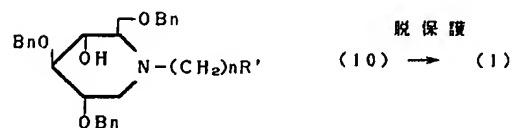
- 15 -

- 16 -



別の描き方をするならば、反応経路は次の反応経路によって、より一般的に描くことができる。

反応経路 C



脱保護

式中Xはハライド(好ましくはヨウ化物)又はトリフレートであり、nはゼロ、1又は2であり、R'は式1で定義されたヒドロキシ保護グリコシル部分であり、化合物(2)は反応経路AとBで示したとおりである。

適当にヒドロキシ保護されたグリコシルハライド(6)とトリフレート(3)は、ヒドロキシ基がエステル又はエーテル部分で保護されたグリコシル基

- 17 -

- 18 -

(式1の単糖、二糖、又は三糖類)である。好ましいエステル類はアセテート又はベンゾエートエステルであるが、その他のアルカノールエステル類、特に8個までの炭素原子を含有するものを使用できる。好ましいエーテルはベンジルエーテルである。このような保護化合物類は、この技術で非常によく知られ理解されている標準手順によって調製できる。

グリコシルトリフレート類(化合物3が代表的)は、塩素化溶媒中で約-78℃ないし-10℃で1-3時間、ヒドロキシ保護グリコシルと無水トリフルオロメチルスルホン酸とを反応させるなど、標準手順によってつくられる。(任意付加的にエーテル化ないしアシル化されていてもよいアノマー炭素原子は、式3化合物の1-位置の炭素原子であって、この炭素原子がエーテル誘導体を支えていることに注目。)

グリコシドハライド類(化合物6が代表的)は、1個の遊離ヒドロキシ基を担った、適当にヒドロキシ保護されたグリコシドから出発する標準手法に

- 19 -

ンジロキシ-D-グルコン酸の対応する δ -ラクタムをホウ素ジメチルサルファイドで還元し、続いて気体塩化水素で処理してつくられる。

[実施例]

以下の実施例は、本発明化合物類の調製に適した方法と手法を例示している。

実施例1 2,3,6-トリ-O-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトールの調製

乾燥テトラヒドロフラン(15 ml)中の2,3,6-トリ-O-ベンジル-5-デオキシ-D-グルコン酸 δ -ラクタム(実施例64~69に記述された化合物)(0.75 g, 1.6ミリモル)の溶液に、窒素下に0℃で硫酸メチル(0.58 ml)中のボランの10M溶液を添加した。混合物を0℃で15分、室温で30分かきまぜ、次いで6時間還流し、最後に室温で一夜かきまぜた。混合物を0℃に冷却し、ボランの過剰量をメタノールで破壊し、室温で1時間かきまぜた。反応混合物を気体塩化水素で処理し、1時間還流した。溶媒を減圧下に蒸発させた。残留物を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗った。有

- 21 -

によってつくられる。これらの場合、アルコールはスウェルン酸化(ジメチルスルホキシド及びトリエチルアミン中の塩化オキサリルでの処理)によってアルコールをそのアルデヒドへ転化し、続いてウィティヒ反応(テトラヒドロフラン中で各1当量の臭化n-ブチルリチウム、カリウム第三ブトキシド、及び第三ブタノールを室温で約4-8時間使用して、臭化メチルトリフェニルホスホニウムからつくられる“イリド”を経由する反応)によってアルデヒドをオレフィンへその場で転化させる。オレフィンは、ハイドロボレーション(窒素下にジメチルサルファイドでの処理に続く過酸化水素と水酸化ナトリウムでの酸化)によってその対応するアルコールへ転化される。アルコールをメシル化(-15℃ないし0℃で過剰なNEt₃でCH₂Cl₂中の塩化メシルで処理)し、メシレート、好ましくはヨウ化物を用いて、そのハライドへ転化する(エーテル中0℃でハロゲン化マグネシウムでの処理)。

1-デオキシ-ノジリマイシンは、2,3,6-トリベ

- 20 -

機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生じた。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ及び酢酸エチルでの溶離は、2,3,6-トリ-O-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトールを生じ、これはメタノール(0.655 g, 90%)中で結晶化した。融点73-74℃。
実施例2 メチル2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-O-トリフルオロメチルスルホニル- α -D-グルコピラノシドの調製

-15℃に冷却された塩化メチレン(17.5 ml)中の乾燥ピリジン(0.46 ml)の溶液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸(0.87 ml)を添加した。混合物を-10℃で15分かきまぜ、次いで塩化メチレン5 ml中のメチル2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(1.2 g, 2.58ミリモル)を添加した[ビー・コバック(P. Kovac)、ヴィー・スクレナー(V. Sklenar)及びシー・グラウデマンス(C. Glaudemans)、Carbohydr. Res. 175巻201頁(1988年)]。混合物を-10℃で1.5時間かきまぜた。反応混合物を水洗した。有機層を硫酸ナトリウム上で

- 22 -

乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生じた。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ及びヘキサンと酢酸エチルの7:3混合物での溶離は、予想された化合物2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-0-トリフルオロメチルスルホニル- α -0-グルコピラノシドを生じ、これをヘキサン(1.43 g, 93%)から結晶化した。融点44-45℃。

実施例3 2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-1-0-メチル-6- α -0-グルコピラノシル)イミノ]-0-グルシトールの調製

エタノールを含まないクロロホルム55 ml中の2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-0-トリフルオロメチルスルホニル- α -0-グルコピラノシド(0.7 g, 1.17ミリモル)と2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-0-グルシトール(0.509 g, 1.17ミリモル)の溶液を窒素下に48時間還流した。混合物を塩化メチレンで希釈し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液と飽和塩水で次々に洗った。有機層を

- 23 -

発させた。残留物を水に溶解し、水相を酢酸エチルで2回抽出した。水層を減圧下に乾固させるとフォームを生じた。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、メタノール、クロロホルム及び水の50:50:4混合物で溶離すると、予想された化合物の1,5-ジデオキシ-1,5-[(6-デオキシ-1-0-メチル-6- α -0-グルコピラノシル)イミノ]-0-グルシトール mlで破壊した。混合物を0℃で冷却した。30%過酸化水素0.3 mlを添加した。混合物を2時間還流した。反応混合物を水で希釈し、エーテルで3回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生じた。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、酢酸エチルとヘキサンの1:1混合物で溶離すると、予想されたアルコールのメチル2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ- α -0-グルコヘプトピラノシド(0.414 g, 45%)を生じ、これをヘキサンから結晶化した。融点50-53℃。

実施例5 メチル2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ- α -0-グルコヘプト-6-エノ

- 25 -

硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生じた。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ及びヘキサンと酢酸エチルの6:4混合物での溶離は、予想された化合物2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-1-0-メチル-6- α -0-グルコピラノシル)イミノ]-0-グルシトールを生じ、これをメタノール(0.772 g, 75%)から結晶化した。融点102-103℃。

実施例4 1,5-ジデオキシ-1,5-[(6-デオキシ-1-0-メチル-6- α -0-グルコピラノシル)イミノ]-0-グルシトールの調製

2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-1-0-メチル-6- α -0-グルコピラノシル)イミノ]-0-グルシトール(0.646 g, 0.73ミリモル)をメタノール20 mlに溶解し、シクロヘキセン10 mlと木炭上の20%水酸化バリウム1.2 gを添加した。混合物を脱気し、アルゴン下に24時間還流した。触媒を濾過し、メタノールで2回洗った。溶媒を減圧下に蒸

- 24 -

ピラノシドの調製

-78℃に冷却された乾燥テトラヒドロフラン40 ml中の塩化オキサリル(1.05 ml, 17.22ミリモル)の溶液に、乾燥ジメチルスルホキシド(1.3 ml, 18.04ミリモル)を滴加してから、-35℃で35分かきまぜた。反応混合物を再び-78℃に冷却し、テトラヒドロフラン20 mlに溶解したメチル2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -0-グルコピラノシド(6 g, 16.4ミリモル)を添加し、混合物を-35℃で15分かきまぜ、次にトリエチルアミン(11.5 ml, 82.65ミリモル)を添加し、混合物を-35℃で1時間かきまぜた。このアルデヒドを精製単離せずに下記のウィティヒ反応に使用した。テトラヒドロフラン700 ml中に懸濁させた乾燥臭化トリフェニルメチルホスホニウム(11.7 g, 32.8ミリモル)に、-78℃でヘキサン中のn-ブチルリチウム(23 ml, 32.66ミリモル)を滴加した。反応混合物を室温に暖め、1.5時間かきまぜた。次に混合物を0℃に冷却し、カリウム第三ブチレート(3.68 g, 32.8ミリモル)と乾燥第三ブチルアルコール(3 ml, 31.8ミリモ

- 26 -

ル)を添加した。混合物を再び室温で30分かきまぜた。反応混合物を-78℃に冷却し、上でつくったアルデヒドのテトラヒドロフラン溶液を滴加した。反応混合物を室温に暖め、2時間かきまぜた。塩化アンモニウム飽和水溶液と溶媒を減圧下に蒸発させた。残留物をエーテルに溶解し、水洗した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると、茶色の油を生じた。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、酢酸エチルとトルエンの4:96混合物で溶離すると、予想されたオレフィンのメチル2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ- α -D-グルコヘプト-0-エノピラノシド(3.26 g, 55%)を生じ、これをヘキサンから結晶化した。融点46-47℃。

実施例6 メチル2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ- α -D-グルコヘプトピラノシドの調製

乾燥テトラヒドロフラン5 ml中のメチル2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ- α -D-グルコヘプト-0-エノピラノシド(0.878 g, 2.43ミリモル)

- 27 -

モル)の溶液に、トリエチルアミン(0.2 ml, 1.43ミリモル)を添加した。次に溶液を-10℃に冷却し、塩化メシル(0.08 ml, 1ミリモル)を添加した。混合物を-10℃で更に15分かきまぜ、次いで反応を室温まで暖めた。混合物を3回水洗した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると黄色の油を生じた。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、酢酸エチルとヘキサンとの40:60混合物で溶離すると、予想されたメシレート(メチル2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-7-0-メチルスルホニル- α -D-グルコヘプトピラノシド)を油(0.38 g, 91%)として生じた。

実施例8 メチル2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ-7-ヨード- α -D-グルコヘプトピラノシドの調製

エーテル5 ml中のメチル2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-7-0-メチルスルホニル- α -D-グルコヘプトピラノシド(0.38 g, 0.83ミリモル)の溶液に、0℃でヨウ化マグネシウムの0.375M溶液6.7 mlを添加した。混合物を0℃で15分かきまぜた。

- 29 -

の溶液に、0℃で窒素下に、硫化メチル中の10Mボラン(0.24 ml, 2.4ミリモル)溶液を添加した。混合物を室温で3時間かきまぜた。ボランの過剰量をエタノール1 mlで破壊した。混合物を0℃で冷却した。30%過酸化水素0.3 mlを添加した。混合物を2時間還流した。反応混合物を水で希釈し、エーテルで3回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生じた。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、酢酸エチルとヘキサンとの1:1混合物で溶離すると、予想されたアルコールのメチル2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ- α -D-グルコヘプトピラノシド(0.414 g, 45%)を生じ、これをヘキサンから結晶化した。融点50-53℃。

実施例7 メチル2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-7-0-メチルスルホニル- α -D-グルコヘプトピラノシドの調製

乾燥塩化メチレン10 ml中のメチル2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-7-0-メチルスルホニル- α -D-グルコヘプトピラノシド(0.38 g, 0.83ミリ

- 28 -

ヨウ化マグネシウムの過剰量を水で加水分解した。反応混合物をチオ硫酸ナトリウムと水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生じた。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、酢酸エチルとヘキサンとの2:8混合物で溶離すると、予想されたヨウ化物のメチル2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ-7-ヨード- α -D-グルコヘプトピラノシドを生じた。これをヘキサンから結晶化した(0.368 g, 91%)。融点66-68℃。

実施例9 2,3,4-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ-1-0-メチル-7- α -D-グルコヘプトピラノシル)イミノ]-D-グルシトールの調製

乾燥ジメチルホルムアミド3 ml中のメチル2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ-7-ヨード- α -D-グルコヘプトピラノシド(0.338 g, 0.69ミリモル)と2,3,4-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール(0.1 g, 0.23ミリモル)の

- 30 -

溶液を、乾燥炭酸カリウム(0.127 g, 0.92ミリモル)と一緒に80℃で一夜加熱した。ジメチルホルムアミドを減圧下に蒸発させた。残留物を酢酸エチルで取り出し、2回水洗した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生じた。中性アルミナ活性Ⅲ上でのクロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの8:2混合物で溶離すると、予想されたアミンの2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ-1-0-メチル-7- α -D-グルコヘプトピラノシル)イミノ]-D-グルシトールを生じた。これをメタノール(0.125 g, 60%)中で結晶化した。融点42-43℃。

実施例10 1,5-ジデオキシ-1,5-[(6,7-ジデオキシ-1-0-メチル-7- α -D-グルコヘプトピラノシル)イミノ]-D-グルシトールの調製

酢酸エチル0.1 mlと水1 mlを含有するメタノール10 mlに、2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオ

- 31 -

J. Amer. Chem. Soc. 106巻5348頁(1984年)]及び1,5-ジデオキシ-2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-イミノ-D-グルシトール(1.331 g, 3.06ミリモル)の溶液を、窒素下に60時間還流する。混合物を塩化メチレンで希釈し、重炭酸塩飽和水溶液と飽和塩水で次々に洗った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生じた。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとのグレード混合物で溶離すると、予想されたアミンの2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[(1-デオキシ-2,3:4,5-ジ-0-イソプロピリデン- β -D-フルクトピラノシル)イミノ]-D-グルシトールを油として生じた。

実施例12 2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[(1-デオキシ-2-0-メチル- α -D-フルクトフラノシル)イミノ]-D-グルシトールの調製

2%乾燥塩化水素を含有するメタノール100 ml中に、2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-

- 33 -

キシ-1-0-メチル-7- α -D-グルコヘプトピラノシル)イミノ]-D-グルシトール(0.1 g, 0.11ミリモル)を溶解した。木炭上の20%水酸化パラジウム0.05 gを添加した。混合物を1気圧で2週間水素添加した。触媒を濾別し、溶媒を減圧下に蒸発させた。残留物をイソプロパノールから結晶化させると、予想されたアミンの1,5-ジデオキシ-1,5-[(6,7-ジデオキシ-1-0-メチル-7- α -D-グルコヘプトピラノシル)イミノ]-D-グルシトール(0.023 g, 58%)を生じた。

実施例11 2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[(1-デオキシ-2,3:4,5-ジ-0-イソプロピリデン- β -D-フルクトピラノシル)イミノ]-D-グルシトールの調製

エタノールを含まないクロロホルム70 ml中の2,3:4,5-ジ-0-イソプロピリデン-1-0-トリフルオロメチルスルホニル- β -D-フルクトピラノース(1.20 g, 3.06ミリモル)[ビー・ジェイ・カード(P. J. Card)及びダブリュー・ディー・ヒッツ(W. D. Hitz)

- 32 -

[(1-デオキシ-2,3:4,5-ジ-0-イソプロピリデン- β -D-フルクトピラノシル)イミノ]-D-グルシトール(1.4 g, 2.074ミリモル)を溶解する。混合物を48時間還流する。混合物をアンバーリストA26 OH型で中和し、濾過する。溶媒を減圧下に蒸発させる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、酢酸エチルとメタノールとのグレード混合物で溶離すると、予想されたアミンの2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[(1-デオキシ-2-0-メチル- α -D-フルクトフラノシル)イミノ]-D-グルシトールを生ずる。

実施例13 1,5-ジデオキシ-1,5-[(1-デオキシ-2-0-メチル- α -D-フルクトフラノシル)イミノ]-D-グルシトールの調製

水2.5 mlを含有するメタノール25 mlに、アミンの2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[(1-デオキシ-2-0-メチル- α -D-フルクトフラノシル)イミノ]-D-グルシトール(0.617 g, 1.014ミリモル)を加え、木炭上の20%水酸化パラジウム0.3 gを加える。混合物を大気圧で4日間水素添加す

- 34 -

る。触媒を濾過によって除去し、溶媒を減圧下に蒸発させる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、クロロホルム、メタノール及び水のグレード混合物で溶離すると、予想されたアミンの1,5-ジデオキシ-1,5-[(4-デオキシ-2-O-メチル- α -D-フルクトフラノシル)イミノ]-D-グルシトールを非晶質固体として生ずる。

実施例 14 メチル2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-O-トリフルオロメチルスルホニル- α -D-ガラクトピラノシドの調製

-15℃に冷却された塩化メチレン(17.5 ml)中の乾燥ピリジン0.46 mlの溶液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸0.87 mlを添加する。混合物を-10℃で15分かきまぜ、次に塩化メチレン5 ml中のメチル2,3,6-トリ-O-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシド(1.2 g, 2.58ミリモル)を添加する[エヌ・モリシマ、エス・コト、エム・オオシマ、エイ・スギモト及びエス・ゼン、Bull.Chem.Soc. Jpn. 56巻2849頁(1983年)]。混合物を水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧

- 35 -

ろとのグレード混合物で溶離すると、予想されたアミンの2,3,6-トリ-O-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[(2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-デオキシ-1-O-メチル-4- α -D-グルコピラノシル)イミノ]-D-グルシトールを油として生ずる。

実施例 16 1,5-ジデオキシ-1,5-[(4-デオキシ-1-O-メチル-4- α -D-グルコピラノシル)イミノ]-D-グルシトールの調製

アミンの2,3,6-トリ-O-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[(2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-デオキシ-1-O-メチル- α -D-グルコピラノシル)イミノ]-D-グルシトール(0.911 g, 1.03ミリモル)をメタノール20 mlに溶解する。シクロヘキセン10 mlと木炭上の20%水酸化パラジウムを添加する。混合物を脱気し、アルゴン雰囲気下に16時間還流する。触媒を濾過し、メタノールで2回洗う。溶媒を減圧下に蒸発させる。残留物を水に溶解する。水相を酢酸エチルで2回抽出する。水層を減圧下に乾固させるとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、メタノール、ク

- 37 -

下に濃縮すると油を生じ、これは予想されたトリプレート of メチル2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-O-トリフルオロメチルスルホニル- α -D-ガラクトピラノシドである。

実施例 15 2,3,6-トリ-O-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[(2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-デオキシ-1-O-メチル-4- α -D-グルコピラノシル)イミノ]-D-グルシトールの調製

エタノールを含まないクロロホルム70 ml中のメチル2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-O-トリフルオロメチルスルホニル- α -D-ガラクトピラノシド(1.25 g, 2.53ミリモル)と2,3,6-トリ-O-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール(1.098 g, 2.53ミリモル)の溶液を窒素下に3日間還流する。混合物を塩化メチレンで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液と飽和塩水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチ

- 36 -

ロロホルム及び水の50:50:4混合物で溶離すると、予想されたアミンの1,5-ジデオキシ-1,5-[(4-デオキシ-1-O-メチル-4- α -D-グルコピラノシル)イミノ]-D-グルシトールをフォームとして生ずる。

実施例 17 メチル2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-O-トリフルオロメチルスルホニル- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシドの調製

-15℃に冷却された塩化メチレン25 ml中の乾燥ピリジン0.24 mlの溶液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸0.45 mlを添加する。混合物を-10℃で15分かきまぜ、次に塩化メチレン5 ml中のメチル6-O-(2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(91.2 g, 1.34ミリモル)を添加する[アール・エビイ(R. Eby)及びシー・シュアーチ(C. Schuerch)、Carbohydr. Res. 50巻203頁(1976年)]。混合物を-10℃で1.5時間かきまぜる。反応混合物を水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで

- 38 -

乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油(1.35 g, 98%)を生ずる。これは予想されたトリフレートのアミン 2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-O-(2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-O-トリフルオロメチルスルホニル)- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシドである。

実施例 18 2,3,6-トリ-O-ベンジル-1,5-ジデオキシ-N-[2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-デオキシ-1-(2,3,4-トリ-O-ベンジル-1-O-メチル-6-O- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトールの調製

エタノールを含まないクロロホルム 50 ml 中のメチル 2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-O-(2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-O-トリフルオロメチルスルホニル)- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシド(1.35 g, 1.31ミリモル)及び 2,3,6-トリ-O-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール(0.567 g, 1.31ミリモル)の溶液を窒素下に 48 時間還流する。混合物を塩化メチレンで希釈し、

- 39 -

メタノール 30 ml に溶解する。木炭上の 20% 水酸化パラジウム 0.5 g を添加する。混合物を 3 気圧で 4 日間水素添加する。触媒を濾過によって除去し、溶媒を減圧下に蒸発させた。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、メタノール、クロロホルム及び水のグレード混合物で溶離すると、予想されたアミンの 1,5-ジデオキシ-N-[6-デオキシ-1-(1-O-メチル-6-O- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトールをフォームとして生ずる。

実施例 20 メチル 6-O-(2,3,4-トリ-O-ベンジル-6,7-ジデオキシ- α -D-グルコヘプト-8-エノピラノシル)-2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

-78℃に冷却された乾燥テトラヒドロフラン 40 ml 中の塩化オキサリル(0.37 ml, 5.97ミリモル)の溶液に、乾燥ジメチルスルホキシド(0.45 ml, 6.26ミリモル)を滴加してから、-35℃で 35 分かきませた。反応混合物を再び -78℃に冷却し、テトラヒドロフラン 20 ml に溶解したメチル 6-O-(2,

- 41 -

重炭酸ナトリウム飽和水溶液と飽和塩水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとのグレード混合物で溶離すると、予想されたアミンの 2,3,6-トリ-O-ベンジル-1,5-ジデオキシ-N-[2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-デオキシ-1-(2,3,4-トリ-O-ベンジル-1-O-メチル-6-O- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトールをフォームとして生ずる。

実施例 19 1,5-ジデオキシ-N-[6-デオキシ-1-(1-O-メチル-6-O- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトールの調製

アミンの 2,3,6-トリ-O-ベンジル-1,5-ジデオキシ-N-[2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-デオキシ-1-(2,3,4-トリ-O-ベンジル-1-O-メチル-6-O- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトール(1.2 g, 0.915ミリモル)を

- 40 -

3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(5.1 g, 5.69ミリモル)を添加し、混合物を -35℃で 15 分かきませ、次にトリエチルアミン(3.96 ml, 28.45ミリモル)を添加し、混合物を -35℃で 1 時間かきませる。このアルデヒドを精製単離せずに下記のウィティヒ反応に使用する。テトラヒドロフラン 100 ml 中に懸濁させた乾燥臭化トリフェニルメチルホスホニウム(4.059 g, 11.38ミリモル)に、-78℃でヘキサン中の 1.55M n-ブチルリチウム溶液(7.34 ml, 11.38ミリモル)を滴加した。反応混合物を室温に暖め、1.5 時間かきませた。次に混合物を 0℃に冷却し、カリウム第三ブチレート(1.275 g, 11.38ミリモル)と乾燥第三ブチルアルコール(1.04 ml, 11.38ミリモル)を添加する。混合物を再び室温で 30 分かきませる。反応混合物を -78℃に冷却し、上でつくったアルデヒドのテトラヒドロフラン溶液を滴加する。反応混合物を室温に暖め、2 時間かきませる。塩化アンモニウム飽和水溶液と溶媒を減圧下に蒸発させる。残留物を

- 42 -

酢酸エチルに溶解し、水洗する。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると、茶色の油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、四塩化炭素と酢酸エチルとのグレード混合物で溶離すると、予想されたオレフィンのメチル 6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ- α -D-グルコヘプト-6-エノピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドを非晶質固体として生ずる。

実施例 2 1 メチル 6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ- α -D-グルコヘプトピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

乾燥テトラヒドロフラン(10 ml)中のメチル 6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ- α -D-グルコヘプト-6-エノピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(2.54 g, 2.85 ミリモル)の溶液に、窒素下に 0℃ で硫酸メチル中のボランの 10M 溶液(0.28 ml, 2.8 ミリモル)を添加した。混合物を室温で 3 時間かきまぜる。次い

- 43 -

ピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(1.245 g, 1.37 ミリモル)の溶液に、トリエチルアミン(0.29 ml, 2.05 ミリモル)を添加する。次に溶液を -10℃ に冷却し、塩化メシル(0.11 ml, 1.42 ミリモル)を滴加する。混合物を -10℃ で更に 15 分かきまぜ、次いで反応混合物を 3 回水洗する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生じ、これを精製せずに使用する。粗製メチル 6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-7-0-メチルスルホニル- α -D-グルコヘプトピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドをエーテル 20 ml に溶解する。この混合物に 0℃ でエーテル中のヨウ化マグネシウムの 0.35M 溶液 17.5 ml を滴加する。ヨウ化マグネシウムの過剰量を水で加水分解する。反応混合物をチオ硫酸ナトリウムと水で洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、四塩化炭素と酢酸エチルとのグレード混合物で溶離すると、

- 45 -

で混合物を 0℃ に冷却する。ボランの過剰量をエタノール 1 ml で破壊する。混合物を 0℃ に冷却する。30% 過酸化水素 0.3 ml と 3N 水酸化ナトリウム水溶液 0.3 ml を添加する。混合物を 2 時間還流する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ及び四塩化炭素と酢酸エチルとのグレード混合物での溶離は、予想されたアルコールのメチル 6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ- α -D-グルコヘプトピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドをフォームとして生ずる。

実施例 2 2 メチル 6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ-7-ヨード- α -D-グルコヘプトピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

乾燥塩化メチレン 15 ml 中のメチル 6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ- α -D-グルコヘプト

- 44 -

予想されたヨウ化物のメチル 6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ-7-ヨード- α -D-グルコヘプトピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドをフォームとして生ずる。

実施例 2 3 2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-N-[2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ-1-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)-7- α -D-グルコヘプトピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトールの調製

乾燥ジメチルホルムアミド 4 ml 中のヨウ化物メチル 6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ-7-ヨード- α -D-グルコヘプトピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(1.145 g, 1.122 ミリモル)とアミンの 2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール(0.162 g, 0.374 ミリモル)の溶液を、乾燥炭酸カリウム(0.206 g, 1.49 ミリモル)と一緒に 80℃ で一夜加熱する。ジメチルホルムアミドを減圧

- 46 -

下に蒸発させる。残留物を酢酸エチルで取りだし、2回水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。中性酸化アルミニウム活性度Ⅲ上でのクロマトグラフィにかけ、四塩化炭素と酢酸エチルとのグレード混合物で溶離すると、予想されたアミンの2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-N-[2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ-1-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)-7- α -D-グルコヘプトピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトールをフォームとして生ずる。

実施例 2 4 1,5-ジデオキシ-N-[6,7-ジデオキシ-1-(1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)-7- α -D-グルコヘプトピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトールの調製

アミンの2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-N-[2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ-1-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコヘプトピラノシ

- 47 -

希釈し、水で2回洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとのグレード混合物で溶離すると、予想されたニトリルのメチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-シアノ-4-デオキシ- α -D-グルコピラノシドを油として生ずる。

実施例 2 6 メチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ホルミル- α -D-グルコピラノシドの調製

乾燥テトラヒドロフラン10 ml中のメチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-シアノ-4-デオキシ- α -D-グルコピラノシド(1.75 g, 3.7ミリモル)の溶液に、-78℃でn-ヘキサン中の水素化ジイソブチルアルミニウムの1.2M溶液3.1 mlを滴加する。混合物をアルゴン下に-78℃で3時間かきまぜる。メタノール2 mlを加え、混合物を0℃に暖める。次に溶媒を減圧下に蒸発させる。エーテル50 mlと0.1N塩酸水溶液40 mlを加え、混合物を0℃で1時間かきまぜる。次に傾斜後、有機層を硫酸ナトリウムで

- 49 -

乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると、予想されたアルデヒドのメチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ホルミル- α -D-グルコピラノシドを油として生じ、これを精製せずに使用する。

実施例 2 5 メチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-シアノ-4-デオキシ- α -D-グルコピラノシドの調製

エタノールを含まないクロロホルム60 ml中のメチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-トリフルオロメチルスルホニル- α -D-ガラクトピラノシド(3 g, 6.07ミリモル)とシアン化テトラ-n-ブチルアンモニウム(6.51 g, 24.28ミリモル)の溶液を窒素下に24時間還流する。反応混合物を塩化メチレンで

- 48 -

乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると、予想されたアルデヒドのメチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ホルミル- α -D-グルコピラノシドを油として生じ、これを精製せずに使用する。

実施例 2 7 メチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル- α -D-グルコピラノシドの調製

アルデヒドのメチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ホルミル- α -D-グルコピラノシドを(1.7 g, 3.57ミリモル)をエタノール15 mlに溶解する。混合物を0℃に冷却し、固体ホウ水素化ナトリウム(0.068 g, 1.8ミリモル)を滴加する。混合物を0℃で1時間かきまぜる。次に酢酸0.4 mlを加え、溶媒を減圧下に蒸発させる。残留物を酢酸エチルで取り上げ、重炭酸ナトリウム飽和水溶液と飽和塩水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとのグレード混合物で溶離すると、予想されたアルコールのメチ

- 50 -

ル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル- α -D-グルコピラノシドを油として生ずる。

実施例 28 メチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-トリフルオロメチルスルホニロキシメチル- α -D-グルコピラノシドの調製

-15℃に冷却された塩化メチレン30 ml中の乾燥ピリジン0.45 mlの溶液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸0.84 mlを添加する。混合物を-10℃で15分かきまぜ、次に塩化メチレン5 ml中のメチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル- α -D-グルコピラノシド(1.19 g, 2.49ミリモル)を添加する。混合物を-10℃で1.5時間かきまぜる。反応混合物を水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。これは予想されたトリフレート

- 51 -

のメチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-トリフルオロメチルスルホニロキシメチル- α -D-グルコピラノシドである。

メチルイミノ]-D-グルシトールをフォームとして生ずる。

実施例 30 1,5-ジデオキシ-1,5-[(4-デオキシ-1-0-メチル-4- α -D-グルコピラノシル)-メチルイミノ]-D-グルシトールの調製
アミンの2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-0-メチル-4- α -D-グルコピラノシル)-メチルイミノ]-D-グルシトール(0.98 g, 1.09ミリモル)をメタノール20 mlに溶解する。シクロヘキセン10 mlと木炭上の20%水酸化パラジウム0.8 gを添加し、混合物を窒素下に8時間還流する。触媒を濾過によって除去し、溶液を減圧下に蒸発させる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、メタノール、クロロホルム及び水のグレード混合物で溶離すると、予想されたアミンの1,5-ジデオキシ-1,5-[(4-デオキシ-1-0-メチル-4- α -D-グルコピラノシル)-メチルイミノ]-D-グルシトールを非晶質固体として生ずる。

実施例 31 2,3,6-トリ-0-ベンジル-D-ガラクト

- 53 -

実施例 29 2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-0-メチル-4- α -D-グルコピラノシル)-メチルイミノ]-D-グルシトールの調製

エタノールを含まないクロロホルム60 ml中のメチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-トリフルオロメチルスルホニロキシメチル- α -D-グルコピラノシド(1 g, 1.64ミリモル)及び2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール(0.71 g, 1.64ミリモル)の溶液を窒素下に48時間還流する。混合物を塩化メチレンで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液と飽和塩水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとのグレード混合物で溶離すると、予想されたアミンの2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-0-メチル-4- α -D-グルコ

- 52 -

ピラノースの調製

メチル2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシド(5 g, 10.775ミリモル)をトリフルオロ酢酸と水との9:1混合物50 mlに溶解する[エヌ・モリシタ、エス・コトー、エム・オオシマ、エイ・スギモト、及びエス・ゼン、Bull.Chem.Soc. Jpn. 56巻2849頁(1983年)]。混合物を0℃で一晩かきまぜる。加熱せずに溶液を減圧下に蒸発させる。残留物を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウムと塩水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとのグレード混合物で溶離すると、2,3,6-トリ-0-ベンジル-D-ガラクトピラノースを油として生ずる。

実施例 32 1,4-ジ-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル-D-ガラクトピラノースの調製

2,3,6-トリ-0-ベンジル-D-ガラクトピラノース(3.927 g, 8.72ミリモル)を乾燥ピリジン25 mlに

- 54 -

溶解し、無水酢酸 5 ml を添加する。混合物を室温で 24 時間かきまぜる。溶媒を高真空下に蒸発させる。残留物を酢酸エチルに溶解し、水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると、予想されたジアセテートの 1,4-ジ-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル-0-ガラクトピラノース (4.64 g, 99%) を油として生じ、これを精製せずに使用する。

実施例 33 4-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシルクロライドの調製

エーテル 10 ml 中の 1,4-ジ-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル-0-ガラクトピラノース (4.64 g, 8.07 ミリモル) の溶液をエーテル性塩化水素 (0.2 g/ml, 25 ml) で処理する。混合物を室温で 48 時間かきまぜる。溶媒を減圧下に蒸発させると油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、四塩化炭素と酢酸エチルとのグレード混合物で溶離すると、4-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシルクロライド

- 55 -

トリウムと水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとのグレード混合物で溶離すると、メチル 4-0-(4-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドをフォームとして生ずる。

実施例 35 メチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)- α -D-グルコピラノシドの調製

メチル 4-0-(4-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド (2.543 g, 2.71 ミリモル) を熱いトルエン 20 ml に溶解し、メタノール 80 ml を加え、続いて 1M メタノール性ナトリウムメトキシド数滴を加える。混合物を室温で 2 時間かきまぜる。反応混合物をアンバーライト IR 120(H+) 樹脂で中性にし、濾過し、減圧下に濃縮

- 57 -

を油として生ずる。

実施例 34 メチル 4-0-(4-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

エーテル 20 ml 中のメチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド (2.284 g, 4.93 ミリモル) [ビー・ジェイ・ガレッジ (P.J. Garegg)、エッチ・ハルトバーグ (H. Hultberg)、及びエス・ウォーリン (S. Wallin)、Carbohydr. Res. 108 巻 97 頁 (1982 年)]、4-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシルクロライド (3.142 g, 6.154 ミリモル)、及び 2,4,6-トリメチルビリジン (0.89 ml, 6.76 ミリモル) の溶液に、30 °C でかきまぜながら、エーテル性過塩酸銀 (0.08M, 84.5 ml, 6.76 ミリモル) を添加する。混合物を -30 °C で 15 分かきまぜ、塩化銀が沈殿する。混合物をセライト詰め物に通して濾過し、固形物をエーテルで洗い、濾液を減圧下に濃縮する。残留物を塩化メチレンに溶解し、有機層をチオ硫酸ナ

- 56 -

すると、メチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)- α -D-グルコピラノシドを非晶質固体として生ずる。

実施例 36 メチル 4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-トリフルオロメチルスルホニル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

-15 °C に冷却された乾燥塩化メチレン 40 ml 中の乾燥ビリジン 0.49 ml の溶液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸 0.91 ml を添加する。混合物を -10 °C で 15 分かきまぜ、次に塩化メチレン 10 ml 中のメチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)- α -D-グルコピラノシド (2.428 g, 2.71 ミリモル) を添加する。混合物を -10 °C で 1.5 時間かきまぜる。反応混合物を水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。これは予想されたトリフレート of メチル 4-0-

- 58 -

(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-トリフルオロメチル
スルホニル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,6-
トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドである。

実施例 37 2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオ
キシ-N-[(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-
デオキシ-1-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-
1-0-メチル-4-0- α -D-グルコピラノシル)-
 α -D-グルコピラノシル]-1,5-イ
ミノ-D-グルシトールの調製

エタノールを含まないクロロホルム 50 ml 中の
メチル 4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-トリフ
ルオロメチルスルホニル- α -D-ガラクトピラノシ
ル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノ
シド (1.52 g, 1.46 ミリモル) と 2,3,6-トリ-0-ベ
ンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシト
ール (0.632 g, 1.46 ミリモル) の溶液を、窒素下
に 48 時間還流する。混合物を塩化メチレンで希釈
し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液と飽和塩水で次
々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾
過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。シ

- 59 -

リカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、
ヘキサンと酢酸エチルとのグレード混合物で溶離
すると、予想されたアミンの 2,3,6-トリ-0-ベン
ジル-1,5-ジデオキシ-N-[4-デオキシ-1-(1-0-
メチル-4-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グル
コピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトールを非
晶質固体として生ずる。

実施例 39 1-エチニル-1,2:3,4-ジ-0-イソプロ
ピリデン- β -D-アラビノピラノースの
調製

-78℃ に冷却された乾燥テトラヒドロフラン 40
ml 中の塩化オキサリル (1.05 ml, 17.22 ミリモル)
の溶液に、乾燥ジメチルスルホキシド (1.3 ml, 1
8.04 ミリモル) を滴加してから、-35℃ で 35 分か
きまぜる。反応混合物を再び -78℃ に冷却し、テ
トラヒドロフラン 20 ml に溶解した 2,3:4,5-ジ-0-
イソプロピリデン-D-フルクトピラノース (4.26 g,
16.4 ミリモル) [アール・エフ・ブラディ (R.F. Bra
dy), Carbohydr. Res. 15 巻 35 頁 (1970 年)] を添加
し、混合物を -35℃ で 15 分かきまぜ、次にトリエ

- 61 -

リカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、
ヘキサンと酢酸エチルとのグレード混合物で溶離
すると、予想されたアミンの 2,3,6-トリ-0-ベン
ジル-1,5-ジデオキシ-N-[2,3,6-トリ-0-ベンジル-
4-デオキシ-1-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-1-0-メチ
ル-4-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピ
ラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトールを非晶質
固体として生ずる。

実施例 38 1,5-ジデオキシ-N-[4-デオキシ-1-
(1-0-メチル-4-0- α -D-グルコピラノ
シル)- α -D-グルコピラノシル]-1,5-
イミノ-D-グルシトールの調製

2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-N-[2,
3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,6-トリ-
0-ベンジル-1-0-メチル-4-0- α -D-グルコピラノ
シル)- α -D-グルコピラノシル]-1,5-イミノ-D-グ
ルシトール (1 g, 0.762 ミリモル) をメタノール 30
ml に溶解する。木炭上の 20% 水酸化パラジウム 0.
5 g を添加する。混合物を 3 気圧で 4 日間水素添加
する。触媒を濾過によって除去し、溶媒を減圧下

- 60 -

チルアミン (11.5 ml, 82.65 ミリモル) を添加し、
混合物を -35℃ で 1 時間かきまぜる。このアルデヒ
ドを精製単離せずに下記のウィティヒ反応に使用
する。テトラヒドロフラン 400 ml 中に懸濁させた
乾燥臭化トリフェニルメチルホスホニウム (11.7
g, 32.8 ミリモル) に、-78℃ でヘキサン中の 1.55M
n-ブチルリチウム溶液 (21 ml, 32.66 ミリモル)
を滴加する。反応混合物を室温に暖め、1.5 時間
かきまぜる。次に混合物を 0℃ に冷却し、カリウ
ム第三ブチレート (3.68 g, 32.8 ミリモル) と乾燥
第三ブチルアルコール (3 ml, 31.8 ミリモル) を添
加する。混合物を再び室温で 30 分かきまぜる。反
応混合物を -78℃ に冷却し、上でつくったアルデ
ヒドのテトラヒドロフラン溶液を滴加する。反応
混合物を室温に暖め、2 時間かきまぜる。塩化ア
ンモニウム飽和水溶液と溶媒を減圧下に蒸発させ
る。残留物をエーテルに溶解し、水洗する。有機
層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下
に濃縮すると、茶色の油を生ずる。シリカゲル上
のフラッシュクロマトグラフィにかけ、ヘキサン

- 62 -

と酢酸エチルとのグレード混合物で溶離すると、予想されたオレフィンの1-エテニル-1,2:3,4-ジ-0-イソプロピリデン-β-D-アラビノピラノースを油として生ずる。

実施例 40 1,2:3,4-ジ-0-イソプロピリデン-1-(2-ヒドロキシエチル)-β-D-アラビノピラノースの調製

乾燥テトラヒドロフラン 15 ml 中の 1-エテニル-1,2:3,4-ジ-0-イソプロピリデン-β-D-アラビノピラノース (2 g, 7.81 ミリモル) の溶液に、窒素下に 0℃ で酸化メチル中のボランの 10N 溶液 (0.78 ml, 7.8 ミリモル) を添加する。混合物を室温で 3 時間かきまぜる。ボランの過剰量をエタノール 3 ml で破壊する。混合物を 0℃ に冷却する。30% 過酸化水素 1 ml と 3N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を添加する。混合物を 2 時間還流する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ及び酢酸エチルとヘキサンとの

- 63 -

ル中のヨウ化マグネシウムの 0.35M 溶液 53 ml を添加する。混合物を 0℃ で 15 分かきまぜる。ヨウ化マグネシウムの過剰量を水で加水分解する。反応混合物をチオ硫酸ナトリウム水溶液と水で洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの 9:1 混合物で溶離すると、予想されたヨウ化物の 1,2:3,4-ジ-0-イソプロピリデン-1-(2-ヨードエチル)-β-D-アラビノピラノースをやや黄色の油として生ずる。

実施例 42 2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[[2-(1,2:3,4-ジ-0-イソプロピリデン-1-β-D-アラビノピラノシル)エチル]イミノ]-D-グルシトールの調製

乾燥ジメチルホルムアミド 10 ml 中の 1,2:3,4-ジ-0-イソプロピリデン-1-(2-ヨードエチル)-β-D-アラビノピラノース (1.9 g, 4.95 ミリモル) と、2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミ

- 65 -

ノ-1 混合物での溶離は、予想されたアルコールの 1,2:3,4-ジ-0-イソプロピリデン-1-(2-ヒドロキシエチル)-β-D-アラビノピラノースを油として生ずる。

実施例 41 1,2:3,4-ジ-0-イソプロピリデン-1-(2-ヨードエチル)-α-D-アラビノピラノースの調製

乾燥塩化メチレン 30 ml 中の 1,2:3,4-ジ-0-イソプロピリデン-1-(2-ヒドロキシエチル)-α-D-アラビノース (1.7 g, 6.2 ミリモル) の溶液に、トリエチルアミン (1.3 ml, 9.3 ミリモル) を添加する。次に溶液を -10℃ に冷却し、塩化メシル (0.5 ml, 6.46 ミリモル) を滴加する。混合物を -10℃ で更に 15 分かきまぜ、次いで反応混合物を室温まで暖める。混合物を 3 回水洗する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると黄色の油を生じ、これを精製せずに使用できる。粗製 1,2:3,4-ジ-0-イソプロピリデン-1-(2-メチルスルホニオキシエチル)-α-D-アラビノースをエーテル 15 ml に溶解する。この混合物に 0℃ でエーテ

- 64 -

ノ-D-グルシトール (0.714 g, 1.65 ミリモル) の溶液を、乾燥炭酸カリウム (0.714 g, 1.65 ミリモル) と一緒に 80℃ で一夜加熱する。ジメチルホルムアミドを減圧下に蒸発させる。残留物を酢酸エチルと一緒に取りだし、2 回水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。中性酸化アルミニウム活性度 III 上でのクロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとのグレード混合物で溶離すると、予想されたアミンの 2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[[2-(1,2:3,4-ジ-0-イソプロピリデン-1-β-D-アラビノピラノシル)エチル]イミノ]-D-グルシトールをフォームとして生ずる。

実施例 43 2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[[2-(1-0-メチル-1-α-D-アラビノフラノシル)エチル]イミノ]-D-グルシトールの調製

5% の乾燥塩酸を含有するメタノール 60 ml に、2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-[[2-(1,2:3,4-ジ-0-イソプロピリデン-1-β-D-アラビ

- 66 -

ノビラノシル)エチル]イミノ}-D-グルシトール(0.739 g, 1.072ミリモル)を溶解し、24時間還流する。反応混合物を室温に冷却し、アンバーリスト A26 OH型で中和する。混合物を濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させるとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、酢酸エチルとメタノールとのグレード混合物で溶離すると、予想されたアミンの2,3,6-トリ-O-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-{[2-(1-O-メチル-1- α -D-アラビノフラノシル)エチル]イミノ}-D-グルシトールをフォームとして生ずる。

実施例 4 4 1,5-ジデオキシ-1,5-{[2-(1-O-メチル-1- α -D-アラビノフラノシル)エチル]イミノ}-D-グルシトールの調製

アミンの2,3,6-トリ-O-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-{[2-(1-O-メチル-1- α -D-アラビノフラノシル)エチル]イミノ}-D-グルシトール(0.4 g, 0.642ミリモル)をメタノールと水との9:1混合物に溶解する。木炭上の20%水酸化パラジウム0.2 gを添加し、混合物を大気圧で4日間水素添加する。

- 67 -

め物に通して濾過し、固形物をエーテルで洗い、濾液を減圧下に濃縮する。残留物を塩化メチレンに溶解し、有機層をチオ硫酸ナトリウムと水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとのグレード混合物で溶離すると、メチル6-O-(4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシドをフォームとして生ずる。

実施例 4 6 メチル-2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-O-(2,3,6-トリ-O-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)- α -D-グルコピラノシドの調製

メチル6-O-(4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(2.314 g, 2.48ミリモル)を熱いトルエン20 mlに溶解し、メタノール80 mlを加え、続いて1Mメタノール性ナトリ

- 69 -

ウムを濾過によって除去し、溶媒を減圧下に蒸発させる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、メタノール、クロロホルム及び水のグレード混合物で溶離すると、予想されたアミンの1,5-ジデオキシ-1,5-{[2-(1-O-メチル-1- α -D-アラビノフラノシル)エチル]イミノ}-D-グルシトールを非晶質固体として生ずる。

実施例 4 5 メチル6-O-(4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシドの調製

エーテル20 ml中のメチル-2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(2.078 g, 4.48ミリモル)、4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシルクロライド(2.859 g, 5.6ミリモル)、及び2,4,6-トリメチルビリジン(0.81 ml, 6.15ミリモル)の溶液に、-30℃でかきまぜながら、エーテル性過塩素酸銀(0.08M, 76.9 ml, 6.15ミリモル)を添加する。混合物を-30℃で15分かきまぜ、塩化銀が沈殿する。混合物をセライト詰

- 68 -

ウムメトキシド数滴を加える。混合物を室温で2時間かきまぜる。反応混合物をアンバーライト IR 120(H+)樹脂で中性にし、濾過し、減圧下に濃縮すると、メチル-2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-O-(2,3,6-トリ-O-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)- α -D-グルコピラノシドを非晶質固体として生ずる。

実施例 4 7 メチル6-O-(2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-O-トリフルオロメチルスルホニル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

-15℃に冷却された乾燥塩化メチレン40 ml中の乾燥ビリジン0.45 mlの溶液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸0.83 mlを添加する。混合物を-10℃で15分かきまぜ、次に塩化メチレン10 ml中のメチル-2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-O-(2,3,6-トリ-O-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)- α -D-グルコピラノシド(2.21 g, 2.48ミリモル)を添加する。反応混合物を水洗する。有機層を硫酸ナ

- 70 -

トリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。これは予想されたトリフレート of メチル 6-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-トリフルオロメチルスルホニル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドである。

実施例 48 2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-N-[2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトールの調製

エタノールを含まないクロロホルム 50 ml 中のメチル 6-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-トリフルオロメチルスルホニル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド (1.6 g, 1.55ミリモル) と 2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール (0.671 g, 1.55ミリモル) の溶液を、窒素下に 4 時間還流する。混合物を塩化メチレンで希釈し、

- 71 -

30 ml に溶解する。木炭上の 20% 水酸化バリウム 0.6 g を添加する。混合物を 3 気圧で 4 日間水蒸気添加する。触媒を濾過によって除去し、宿媒を減圧下に蒸発させる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、メタノール、クロロホルム及び水のグレード混合物で溶離すると、予想されたアミンの 1,5-ジデオキシ-N-[4-デオキシ-1-(1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトールを非晶質固体として生ずる。

実施例 50 2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル-D-グルコピラノースの調製

2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル- α -D-グルコピラノシド (4.78 g, 10ミリモル) を 0℃ でトリフルオロ酢酸と水との 9:1 混合物 50 ml に溶解する。混合物を 0℃ で一夜かきまぜる。宿媒を減圧下に加熱せずにかきまぜる。残留物を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウムと塩水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで

- 73 -

重炭酸ナトリウム飽和水溶液と飽和塩水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとのグレード混合物で溶離すると、予想されたアミンの 2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-N-[2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトールを非晶質固体として生ずる。

実施例 49 1,5-ジデオキシ-N-[4-デオキシ-1-(1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトールの調製

2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-N-[2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトール (1.2 g, 0.915ミリモル) をメタノール

- 72 -

乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、酢酸エチルとヘキサンとのグレード混合物で溶離すると、2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル-D-グルコピラノースを油として生ずる。

実施例 51 アセチル 2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-アセチロキシメチル-D-グルコピラノシドの調製

2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル-D-グルコピラノース (5.10 ml, 9.30ミリモル) を乾燥ピリジン 25 ml に溶解し、無水酢酸 5 ml を加える。混合物を室温で 24 時間かき混ぜる。宿媒を高真空下に蒸発させる。残留物を酢酸エチルに溶解し、水で洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると、予想されたジアセテートのアセチル 2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-アセチロキシメチル-D-グルコピラノシドを油として生じ、これを精製せずに使用する。

- 74 -

実施例 5 2 2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-4-アセチロキシメチル-0-グルコピラノシルクロライドの調製

エーテル 10 ml 中のアセチル 2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-アセチロキシメチル-0-グルコピラノシド (5.10 g, 0.30 ミリモル) をエーテル性塩化水素 (0.2 g/ml, 25 ml) で処理する。混合物を室温で 48 時間かきまぜる。溶媒を減圧下に蒸発させると油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、四塩化炭素と酢酸エチルとのグレード混合物で溶離すると、2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-4-アセチロキシメチル-0-グルコピラノシルクロライドを油として生ずる。

実施例 5 3 メチル 4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-アセチロキシメチル- α -0-グルコピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -0-グルコピラノシドの調製

エーテル 20 ml 中のメチル-2,3,6-トリ-0-ベン

4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル- α -0-グルコピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -0-グルコピラノシドの調製

メチル 4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-アセチロキシメチル- α -0-グルコピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -0-グルコピラノシド (3.19 g, 3.35 ミリモル) を熱いトルエン 20 ml に溶解し、メタノール 80 ml を加え、続いて 1M メタノール性ナトリウムメトキシド数滴を加える。混合物を室温で 2 時間かきまぜる。反応混合物をアンバーライト IR120(H⁺)樹脂で中性にし、濾過し、減圧下に濃縮すると、メチル-4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル- α -0-グルコピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -0-グルコピラノシドを非晶質固体として生ずる。

実施例 5 5 メチル-4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-トリフルオロメチルスルホニロキシメチル- α -0-グルコピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -

ジル- α -0-グルコピラノシド (2.592 g, 5.59 ミリモル) と 2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-4-アセチロキシメチル-0-グルコピラノシルクロライド (3.661 g, 6.98 ミリモル) の溶液に、-30℃でかきまぜながら、エーテル性過塩素酸銀 (0.08M, 9.58 ml, 7.67 ミリモル) を添加する。混合物を -30℃で 15 分かきまぜ、塩化銀が沈殿する。混合物をセライト詰め物に通して濾過し、固形物をエーテルで洗い、濾液を減圧下に濃縮する。残留物を塩化メチレンに溶解し、有機層をチオ硫酸ナトリウムと水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとのグレード混合物で溶離すると、メチル 4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-アセチロキシメチル- α -0-グルコピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -0-グルコピラノシドをフォームとして生ずる。

実施例 5 4 メチル 4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-

0-グルコピラノシドの調製

-15℃に冷却された乾燥塩化メチレン 50 ml 中の乾燥ピリジン 0.6 ml の溶液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸 1.12 ml を添加する。混合物を -10℃で 15 分かきまぜ、次に塩化メチレン 15 ml 中のメチル-4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル- α -0-グルコピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -0-グルコピラノシド (3.049 g, 3.35 ミリモル) を添加する。混合物を水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。これは予想されたトリフレート of メチル 4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-トリフルオロメチルスルホニロキシメチル- α -0-グルコピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -0-グルコピラノシドである。

実施例 5 6 2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-N-{[2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0- α -0-グルコピラノシル)-4- α -0-

グルコピラノシル]メチル}-1,5-イミ
ノ-D-グルシトールの調製

エタノールを含まないクロロホルム 50 ml 中のメチル 4-O-(2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-デオキシ-4-トリフルオロメチルスルホニロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,6-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシド (1.82 g, 1.75 ミリモル) と 2,3,6-トリ-O-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール (0.758 g, 1.75 ミリモル) の溶液を、窒素下に 48 時間還流する。混合物を塩化メチレンで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液と飽和塩水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとのグレード混合物で溶離すると、予想されたアミンの 2,3,6-トリ-O-ベンジル-1,5-ジデオキシ-N-{[2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-O- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル]メチル}-1,5-イミノ-D-グルシ

- 79 -

グルシトールを非晶質固体として生ずる。

実施例 5 8 メチル 6-O-(2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-デオキシ-4-アセチロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

エーテル 20 ml 中のメチル-2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシド (2.074 g, 4.472 ミリモル)、2,3,6-トリ-O-ベンジル-1,4-ジデオキシ-4-アセチロキシメチル-D-グルコピラノシルクロライド (6.13 ミリモル) 及び 2,4,6-トリメチルピリジン (0.80 ml, 6.13 ミリモル) の溶液に、-30℃ でかきまぜながら、エーテル性過塩素酸銀 (0.08M, 76.7 ml, 6.13 ミリモル) を添加する。混合物を -30℃ で 15 分かきまぜ、塩化銀が沈殿する。混合物をセライト詰め物に通して濾過し、固形物をエーテルで洗い、濾液を減圧下に濃縮する。残留物を塩化メチレンに溶解し、有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液と水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると

- 81 -

トールを非晶質固体として生ずる。

実施例 5 7 1,5-ジデオキシ-N-{[4-デオキシ-1-(1-O-メチル-4-O- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル]メチル}-1,5-イミノ-D-グルシトールの調製

2,3,6-トリ-O-ベンジル-1,5-ジデオキシ-N-{[2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,6-トリ-O-ベンジル-1-O-メチル-4-O- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル]メチル}-1,5-イミノ-D-グルシトール (1.3 g, 1.247 ミリモル) をメタノール 40 ml に溶解する。木炭上の 20% 水酸化バラジウム 0.6 g を添加する。混合物を 3 気圧で 4 日間水素添加する。触媒を濾過によって除去し、溶媒を減圧下に蒸発させる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、メタノール、クロロホルム及び水のグレード混合物で溶離すると、予想されたアミンの 1,5-ジデオキシ-N-{[4-デオキシ-1-(1-O-メチル-4-O- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル]メチル}-1,5-イミノ-D-

- 80 -

フォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとのグレード混合物で溶離すると、メチル 6-O-(2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-デオキシ-4-アセチロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシドをフォームとして生ずる。

実施例 5 9 メチル 6-O-(2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

メチル 6-O-(2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-デオキシ-4-アセチロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシド (2.469 g, 2.593 ミリモル) を熱いトルエン 20 ml に溶解し、メタノール 80 ml を加え、攪いて 1M メタノール性ナトリウムメトキシド数滴を加える。混合物を室温で 2 時間かきまぜる。反応混合物をアンバーライト IR 120(H⁺)樹脂で中性にし、濾過し、減圧下に濃縮すると、メチル 6-O-(2,3,6-ト

- 82 -

リ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドを非晶質固体として生ずる。

実施例 60 メチル 6-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-トリフルオロメチルスルホニロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

-15℃に冷却された乾燥塩化メチレン 40 ml 中の乾燥ピリジン 0.46 ml の溶液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸 0.86 ml を添加する。混合物を -10℃で 15 分かきまぜ、次に塩化メチレン 10 ml 中のメチル 6-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド (2.36 g, 2.593 ミリモル) を添加する。混合物を -10℃で 1.5 時間かきまぜる。混合物を水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。これは予想され

- 83 -

乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとのグレード混合物で溶離すると、予想されたアミンの 2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-N-{[2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル]メチル}-1,5-イミノ-D-グルシトールを非晶質固体として生ずる。

実施例 62 1,5-ジデオキシ-N-{[4-デオキシ-1-(1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル]メチル}-1,5-イミノ-D-グルシトールの調製

2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-N-{[2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル]メチル}-1,5-イミノ-D-グルシトール (1.3 g, 1.247 ミリモル) をメタノール 30 ml に溶解する。木炭上の 20% 水酸化

- 85 -

タトリフレートの前体 6-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-トリフルオロメチルスルホニロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドである。

実施例 61 2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-N-{[2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル]メチル}-1,5-イミノ-D-グルシトールの調製

エタノールを含まないクロロホルム 50 ml 中のメチル 6-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-トリフルオロメチルスルホニロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド (1.8 g, 1.72 ミリモル) と 2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール (0.745 g, 1.72 ミリモル) の溶液を、窒素下に 48 時間還流する。混合物を塩化メチレンで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液と飽和塩水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで

- 84 -

パラジウム 0.6 g を添加する。混合物を 3 気圧で 4 日間水素添加する。触媒を濾過によって除去し、溶媒を減圧下に蒸発させる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、メタノール、クロロホルム及び水のグレード混合物で溶離すると、予想されたアミンの 1,5-ジデオキシ-N-{[4-デオキシ-1-(1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル]メチル}-1,5-イミノ-D-グルシトールを非晶質固体として生ずる。

実施例 63 1,5-ジデオキシ-1,5-(6-デオキシ-6-0- α -D-グルコピラノシル)イミノ-D-グルシトールの調製

1,5-ジデオキシ-1,5-(6-デオキシ-1-0-メチル-6- α -D-グルコピラノシル)イミノ-D-グルシトール (0.150 g, 0.442 ミリモル) を水とトリフルオロ酢酸との 1:1 混合物 10 ml に溶解する。混合物を 0℃で 24 時間かきまぜる。溶媒を減圧下に蒸発させるとフォームを生ずる。アンバーリスト A26 OH-型でのクロマトグラフィにかけると、予想されたアミンの 1,5-ジデオキシ-1,5-(6-デオキシ-6-0-

- 86 -

グルコピラノシル)イミノ-D-グルシトールを生ずる。

実施例 64 5-アジド-3,6-ジ-0-ベンジル-5-デオキシ-D-グルコフラノースの調製

アジドの5-アジド-3,6-ジ-0-ベンジル-5-デオキシ-1,2-0-イソプロピリデン- α -D-グルコフラノシド[ユー・ジー・ナヤク(U.G.Nayaku)及びアール・エル・ホイッスラー(R.L.Whisler)、J.Org.Chem. 33巻3582頁(1968年)](15.02 g, 35.3ミリモル)を0℃でトリフルオロ酢酸と水との9:1混合物100 mlに溶解した。混合物を0℃で2時間かきまぜた。トリフルオロ酢酸を減圧下に室温で蒸発させた。残留物をエーテルで取り上げ、水洗した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの1:1混合物で溶離し、続いてヘキサンと酢酸エチルとの混合物中で再結晶させると、予想化合物の5-アジド-3,6-ジ-0-ベンジル-5-デオキシ-D-グルコフラノースを生じた。

- 87 -

タンで3回洗浄)の懸濁液に、室温で窒素下に、テトラヒドロフラン50 ml中のアルコール メチル5-アジド-3,6-ジ-0-ベンジル-5-デオキシ-D-グルコフラノシド(9.15 g, 22.9ミリモル)をすばやく滴加した。混合物を室温で3時間かきまぜた。混合物は黄色であった。次に $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$ (78 mg, 0.20ミリモル)を加え、続いて臭化ベンジル(3.30 ml, 27.5ミリモル)を滴加した。混合物を室温で一晩かきまぜた。塩化アンモニウム飽和水溶液での加水分解後、テトラヒドロフランを減圧下に蒸発させた。残留物を水で希釈し、エーテルで3回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、減圧下に蒸発させると油を生じた。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、酢酸エチルとヘキサンの20:80混合物で溶離すると、予想された化合物メチル5-アジド-2,3,6-トリ-0-ベンジル-5-デオキシ-D-グルコフラノシドを無色の油(10.88 g, 97%)として生じた。

実施例 67 5-アジド-2,3,6-トリ-0-ベンジル-5-デオキシ-D-グルコフラノースの調製

- 88 -

実施例 65 メチル5-アジド-3,6-ジ-0-ベンジル-5-デオキシ-D-グルコフラノシドの調製

塩化メチレン170 ml中の5-アジド-3,6-ジ-0-ベンジル-5-デオキシ-D-グルコフラノース(10.23 g, 26.5ミリモル)の溶液に、メタノール11 mlとホウ素トリフルオロエーテル化合物1.5 mlを添加した。混合物を室温で24時間かきまぜた。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液と飽和塩水で次々に洗った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの1:1混合物で溶離すると、メチル5-アジド-3,6-ジ-0-ベンジル-5-デオキシ-D-グルコフラノシドを無色の油(9.15 g, 85%)として生じた。

実施例 66 メチル5-アジド-2,3,6-トリ-0-ベンジル-5-デオキシ-D-グルコフラノシドの調製

無水テトラヒドロフラン200 ml中の水素化ナトリウム(1.2 g, 27.5ミリモル、鉱油中55%、ベン

- 88 -

メチル5-アジド-2,3,6-トリ-0-ベンジル-5-デオキシ-D-グルコフラノシド(10.8 g, 22.2ミリモル)を室温でテトラヒドロフラン20 mlに溶解した。溶液を-10℃に冷却し、トリフルオロ酢酸120 mlを滴加し、続いて水20 mlを添加した。混合物を0℃で24時間かきまぜた。混合物を加熱せずに減圧下に蒸発させた。残留物をエーテルで取り上げ、水洗した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、酢酸エチルとヘキサンの20:80混合物で溶離すると、5-アジド-2,3,6-トリ-0-ベンジル-5-デオキシ-D-グルコフラノースを無色の油(9.83 g, 90%)として生じた。

実施例 68 5-アジド-2,3,6-トリ-0-ベンジル-5-デオキシ-D-グルコフラノ酸- γ -ラク톤の調製

0℃に冷却されたアセトン240 ml中のラクトールの5-アジド-2,3,6-トリ-0-ベンジル-5-デオキシ-D-グルコフラノース(9.36 g, 20ミリモル)の溶液に、ジョーンズ試薬(2M, 11.5 ml)をオレン

- 90 -

ジ色になるまで滴加した。過剰のジョーンズ試薬を2-プロパノール0.5 mlで破壊した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物を水で取り上げ、エーテルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生じた。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、酢酸エチルとヘキサンとの1:9混合物で溶離すると、 γ -ラクトンの5-アジド-2,3,6-トリ-O-ベンジル-5-デオキシ-D-グルコシ酸- γ -ラクトンを生じた。

実施例 69 2,3,6-トリ-O-ベンジル-5-デオキシ-D-グルコシ酸- δ -ラクトムの調製

エタノール180 ml中のラクトンの5-アジド-2,3,6-トリ-O-ベンジル-5-デオキシ-D-グルコシ酸- γ -ラクトン(8.16 g, 17ミリモル)の溶液にリンドラー触媒1.7 gを添加した。混合物を大気圧下に24時間水素添加した。濾過して減圧下に蒸発させると油を生じ、これをヘキサンとエーテルとの混合物中で結晶化した。ラクトムの2,3,6-トリ-O-ベンジル-5-デオキシ-D-グルコシ酸- δ -ラクトムは白色結晶(7.4 g, 98%)として得られた。融点85-

85.5℃。

同様な方法で、上の実施例の教示に従って、以下の特定の化合物類が得られよう。

1,5-ジデオキシ-1,5-[6,7-ジデオキシ-7-O-グルコヘプトピラノシル)イミノ]-D-グルシトール、

1,5-ジデオキシ-1,5-[(1-デオキシ-D-フルクトフラノシル)イミノ]-D-グルシトール、

1,5-ジデオキシ-1,5-[(4-デオキシ-4-O-グルコピラノシル)イミノ]-D-グルシトール、

1,5-ジデオキシ-N-[6-デオキシ-1-(6-O-D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトール、

1,5-ジデオキシ-N-[6,7-ジデオキシ-1-(6-O-D-グルコピラノシル)-7- α -D-グルコヘプトピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトール、

1,5-ジデオキシ-1,5-[(4-デオキシ-4-O-グルコピラノシル)メチルイミノ]-D-グルシトール、

1,5-ジデオキシ-N-[4-デオキシ-1-(4-O-D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトール、

- 91 -

- 92 -

1,5-ジデオキシ-1,5-[[2(1-O-アラビノフラノース)エチル]イミノ]-D-グルシトール、

1,5-ジデオキシ-N-[4-デオキシ-1-(6-O-D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトール、

1,5-ジデオキシ-N-[[4-デオキシ-1-(4-O-D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル]メチル]-1,5-イミノ-D-グルシトール、

1,5-ジデオキシ-N-[[4-デオキシ-1-(6-O-D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル]メチル]-1,5-イミノ-D-グルシトール、

1,5-ジデオキシ-1,5-[(6-デオキシ-1-O-メチル-6- β -D-グルコピラノシル)イミノ]-D-グルシトール、

1,5-ジデオキシ-1,5-[(6,7-ジデオキシ-1-O-メチル-7- β -D-グルコヘプトピラノシル)イミノ]-D-グルシトール、

1,5-ジデオキシ-1,5-[(1-デオキシ-2-O-メチル- β -D-フルクトフラノシル)イミノ]-D-グルシトール、

- 93 -

1,5-ジデオキシ-1,5-[(4-デオキシ-1-O-メチル-4- β -D-グルコピラノシル)イミノ]-D-グルシトール、

1,5-ジデオキシ-N-[6-デオキシ-1-(1-O-メチル-6-O- β -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトール、

1,5-ジデオキシ-N-[6,7-ジデオキシ-1-(1-O-メチル-6-O- β -D-グルコピラノシル)-7- α -D-グルコヘプトピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトール、

1,5-ジデオキシ-1,5-[(4-デオキシ-1-O-メチル-4- β -D-グルコピラノシル)メチルイミノ]-D-グルシトール、

1,5-ジデオキシ-N-[4-デオキシ-1-(1-O-メチル-4-O- β -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトール、

1,5-ジデオキシ-1,5-[[2(1-O-メチル-1- β -D-アラビノフラノシル)エチル]イミノ]-D-グルシトール、

1,5-ジデオキシ-N-[4-デオキシ-1-(1-O-メチル-

- 94 -

6-0-β-D-グルコピラノシル)-α-D-グルコピラノシル]-1,5-イミノ-D-グルシトール、

1,5-ジデオキシ-N-{[4-デオキシ-1-(1-0-メチル-4-0-β-D-グルコピラノシル)-4-α-D-グルコピラノシル]メチル}-1,5-イミノ-D-グルシトール、

1,5-ジデオキシ-N-{[4-デオキシ-1-(1-0-メチル-6-0-β-D-グルコピラノシル)-4-α-D-グルコピラノシル]メチル}-1,5-イミノ-D-グルシトール。

複雑な炭水化物の加水分解を触媒する酵素、例えばα-グリコシダーゼは、吸収できない炭水化物を吸収可能な糖類に転化させる。これらの酵素の急速な作用、特に高水準の炭水化物の摂取後の作用は、血液グルコースの急性高水準を招き、糖尿病の場合にこれが望ましくない悪影響を及ぼすため、不適切な食餌で起こる高血糖症を軽減するような化合物類を見い出すことは長年の目標であった。同様に、肥満の場合、炭水化物の触媒作用で高水準の血液グルコースが生じ、それに伴って脂肪への転化も起こるため、これを制御することが、不適切な食餌と関連する問題を軽減するよう

- 95 -

与される。当然ながら、肥満の処置には、用語は病気の処置のほか、患者の所望体重の維持に適した最適投与量の継続投与を包含している。

また、本発明化合物類(1)が、糖タンパク、特にHIV(gp 120)糖タンパクの少糖類側鎖の最終構造の構築に必須であるようなグリコシダーゼ酵素に対して抑制効果を示すことがわかる。適当な検定手法、例えばシンシチウム形成、逆転写酵素検定、免疫蛍光試験、及び電子顕微鏡等を用いて、HIVウイルス成長への影響を評価し、また最適投与計画を決定できる。抗ウイルス効果は、ウイルス感染患者の血清による免疫蛍光法によって確認できる。HIV関連の病状や、その他のレトロウィルスの糖タンパク関連の病状の処置においては、糖尿病や肥満の処置とは異なり、本発明化合物類を非経口手段で投与できる。特定の投与量は、糖尿病と肥満の処置について上記された投与量範囲内にある。

本発明化合物類の最終用途への応用を実施するには、本発明化合物と混和した薬学担体を含めて

- 97 -

な化合物類の探求に刺激を与えた。

本発明化合物類(1)は、α-グリコシダーゼの有力な持続的抑制剤であり、血清グルコース水準の標準的な実験室測定法により、細胞膜での移動速度に悪影響を及ぼさずに血清グルコースの使用不足及び/又は過剰生産から起こる病状の処置に有用であることが示されている。このように、化合物類は糖尿病と肥満の処置に有用である。

本発明の実施において、本発明化合物の有効量は、吸収可能なグルコースに転化できる炭水化物の摂取後、血清グルコース量を(対照と比べて)軽減するのに要する量である。いずれかの病状にある任意特定の患者の処置に特異的な適量は、患者の体格、タイプ、年齢、並びに病状の程度等の因子に依存しており、いずれも患者の処置をとる担当医が精通し考慮している因子である。概して、化合物類は体重kg当たり0.2ないし20 mgの投与量で経口投与され、0.5ないし5 mg/kgが好ましい。化合物類は好ましくは、25 mgないし250 mgを含有する単一又は複数単位投与量で食事時に経口投

- 96 -

なる薬学処方剤の形で化合物を取込むのが好ましい。「薬学担体」という用語は、動物への体内投与のため薬学的に活性のある化合物類を処方するのに有用な、また使用条件下に実質的に無毒性で非感受性の、既知薬学助剤のことである。組成物は錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、シロップ、乳濁液、分散液及び水和剤と発泡粉末の調製について知られた手法によってつくられ、特定型の所望組成物の調製に有用であることが知られた適当な助剤を含有できる。適当な薬学担体と処方技術は、「レミントン製薬科学」(マック出版社、ペンシルベニア州イーストン)のような標準テキストに見い出される。

出願人 メレル ダウ ファーマスーティカルズ
インコーポレーテッド

代理人 佐々井 弥太郎(外1名)

- 98 -

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.